

Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel

Über den Angriffspunkt des Morphins am Atmungszentrum

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

vorgelegt von
JAKOB FISCHLEWITZ
von Lodz (Polen)

1948

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel

Über den Angriffspunkt des Morphins am Atmungszentrum

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

vorgelegt von
JAKOB FISCHLEWITZ
von Lodz (Polen)

1948

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel

Die Arbeit wurde ausgeführt auf Anregung und unter Leitung von
Herrn Prof. Dr. *Karl Bucher*

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Herrn Prof. Dr. *K. Bucher*

Tag der Promotion: 9. Juli 1948



Erschienen in den *Helv. Physiol. Acta* 6, 455-461 (1948)

Die Wirkung des Morphins auf die Atmung besteht grundsätzlich aus zwei Phasen (*Filehne*). Zuerst zeigt sich eine Verlangsamung der Atmung; bei weitergehender Morphinzufuhr aber kann es später wieder zu einer Beschleunigung derselben kommen. Die Mehrzahl der Untersucher hat sich vorwiegend für die erstere Wirkung, die atmungsverlangsamende, interessiert. Einmal, weil sie mit geringeren Morphinkonzentrationen erhalten wird, und dann wohl auch deshalb, weil sie klinisch im Vordergrund steht. Verschiedene Autoren haben versucht, den Angriffspunkt für diese Morphinwirkung experimentell zu lokalisieren und wenn möglich auch den Wirkungsmechanismus abzuklären. Vom Angriffspunkt hat *Schoen* angegeben, daß er capital von den Vierhügeln gelegen sein müsse. *Hoshi* hingegen, der gleichfalls wie *Schoen* an Kaninchen experimentiert und als Test die Atmungsfrequenz beurteilt hatte, vermutete den Angriffspunkt in der caudalen Hälfte des Pons. Über den möglichen Wirkungsmechanismus liegen einzelne Arbeiten vor, die darauf hindeuten, daß der Vagus irgendwie daran beteiligt sein könnte. *Bezold* stellte fest, daß bei erhaltenen Vagi die Morphinwirkung ausgesprochenener ist als nach Vagotomie. *Cushny* differenzierte noch weiter. Er kam auf Grund von Vagusreizversuchen an Kaninchen zur Ansicht, daß unter Morphin vorwiegend die atmungshemmenden Vagusimpulse (also offenbar die expiratorischen) effektiver werden. Auch *Tiemann* hat auf die verstärkte vagale Atmungshemmung unter Morphin hingewiesen. In neuerer Zeit hat nun *Bucher* (1944) die verschiedenen Befunde einheitlich erklären können. Er hat vorerst experimentell festgestellt, daß im Pons ein Substrat gelegen sein muß, das die Wirkung der Vagusreflexe normalerweise stark abschwächt. Der die inspiratorischen Wirkungen abschwächende Teil liegt mehrheitlich in der capitalen Ponshälfte, der entsprechende expiratorische Teil mehr in der caudalen (*Bucher*, 1942). Es zeigte sich nun eine auffallende Parallelität zwischen der Morphinwirkung auf die Atmung einerseits und der Wirkung einer operativen Querdurchtrennung des Hirnstammes in der caudalen Hälfte des Pons anderseits. Diese Parallelität erstreckte sich nicht nur auf das Verhalten der Atmungsfrequenz, sondern vor allem auch auf das Verhalten verschiedener Vagusfunktionen. *Bucher* folgerte deshalb, daß der Angriffspunkt sehr wahrscheinlich in der caudalen Hälfte des Pons gelegen sei, und daß der Wirkungsmechanismus im speziellen darin bestehe, daß durch das Morphin das dort gelegene expirationshemmende Vagussubstrat ausgeschaltet würde.

Die Auffassung von *Bucher* erscheint einleuchtend. Es soll deshalb versucht werden, ihre Richtigkeit *direkt* zu beweisen. Die Idee, einen solchen Beweis experimentell führen zu können, ist kurz folgende: An Kaninchen wird der Hirnstamm etwa in der Mitte des Pons operativ querdurchtrennt. Daß gerade an Kaninchen experimentiert wird und nicht z. B. an Katzen, hat seinen besonderen Grund. Bei Kaninchen nämlich ist der mutmaßliche Angriffspunkt des Morphins (das expirationshemmende vagale Substrat im Pons) viel ausgeprägter entwickelt als bei Katzen (vgl. *Meier* und *Bucher*).

Durch die vorgenommene operative Durchtrennung des Pons werden nun erwartungsgemäß die expiratorischen Vagusreflexe bereits ein bißchen verstärkt. Dies zeigt, daß ein kleiner Teil des betreffenden Substrates bereits abgetrennt ist und der Schnitt damit die gewünschte Lage hat. Der Großteil des Substrates muß jetzt unmittelbar unter der Schnittfläche liegen. Bringt man daher Morphin lokal auf diese Schnittfläche, so wird es zum Teil in den Hirnstamm hineindiffundieren und damit möglicherweise in höherer Konzentration an das Hemmungssubstrat gelangen, als wenn die gleiche Menge Morphin dem Kaninchen auf irgendeinem andern Wege verabreicht wird. Wenn nun im ersten Falle eine bedeutende Verstärkung der expiratorischen Vagusreflexe auftritt und im zweiten Falle nicht, so wäre damit der Angriffspunkt am pontinen Hemmungssubstrat bewiesen.

Methoden

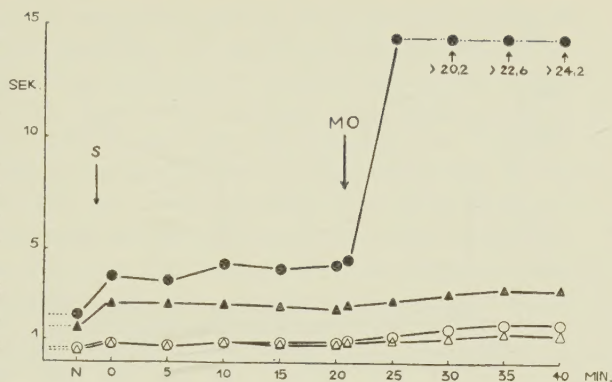
Es wurden ca. 50 Kaninchen von durchschnittlich 2,5 kg Gewicht in tiefer Urethannarkose verwendet (1,4 g/kg s.c.). Die Rautengrube wurde nach der von *Meier* und *Bucher* angegebenen Methode freigelegt. Mittels einer Mareyschen Kapsel wurde das Pneumogramm aufgenommen, wozu die Tiere durch eine Trachealkanüle aus einer Atmungsflasche atmeten. Außerdem wurden auch der Trachealseitendruck und die Zeit mitregistriert. Die Tiere waren nur während der für die einzelnen Tests erforderlichen Zeit an das Registriersystem angeschlossen. In den Zwischenpausen atmeten sie frei nach außen.

Die Vagusreflexe wurden dadurch geprüft, daß den Tieren die Trachea in einem Moment, da sie eben aus- bzw. einzuatmen begannen, verschlossen wurde. Dadurch wird bekanntlich (*Head*) ein Vagusreflex ausgelöst, der u. a. eine deutliche Verlängerung der so behinderten Atmungsphase verursacht; d. h. bei Trachealverschluß im Moment des Expirationsbeginns (also bei relativ großem Lungenvolumen) ist die betreffende Expiration verlängert. Bei Trachealverschluß im Moment des Inspirationsbeginns ist die betreffende Inspiration verlängert. Der Grad dieser Verlängerungen ist – als lungenvolumenabhängige Reaktion – ein Maß für die Stärke der Vagusreflexe (*Meier, Bucher* 1947). In den Abb. 1–4 ist die Dauer dieser Verschlußexpirationen (VE) bzw. Verschlußinspirationen (VI) aufgetragen. Gleichzeitig ist auch die normale Expirations- bzw. Inspirationsdauer angegeben.

Im speziellen wurde nun methodisch folgendermaßen vorgegangen: Zuerst wurde an allen Tieren die Reaktionsausgangslage des Vagus bestimmt, d. h. die Stärke der Vagusreflexe nach Entfernung des Vermis cerebelli bei freiliegender Rautengrube («N»-werte auf der Abszisse der Abb. 1–4). Diese sollen nach früheren Untersuchungen von *Bucher* (1942) kaum von den wirklichen Normalwerten verschieden sein, wie sie an nichtoperierten Tieren erhalten werden.

Darauf wurde an einer ersten Gruppe von Tieren (Abb. 1) der Hirnstamm ungefähr in der Mitte des Pons möglichst vollständig quer durchgeschnitten. Die Eintrittsstelle dorsal lag etwa in der Mitte zwischen einer Verbindungslinie der beiden Foveae laterales und der caudalen Begrenzung der Colliculi inferiores. Ventral trat das Messer in etwa Ponsmitte aus. Anschliessend wurde ein möglichst genau auf die Schnittfläche passendes, genügend starres Stückchen Filtrierpapier in die Schnittwunde eingeschoben und während 20 Minuten dort belassen («Leerkontrolle», entsprechend den Abszissenwerten 0–20 in den Abb. 1–4). Alle 5 Minuten wurden die Vagusreflexe getestet. Nach Ablauf dieser ersten 20 Minuten wurde das Filtrierpapierchen gegen ein anderes ausgewechselt, auf dem vorher 1,5 mg/kg Morphin-hydrochlorid aufgetrocknet worden war. Sofort anschliessend wurden die Vagusreflexe wieder getestet (Min. «21» der Abb. 1–4). Dieser sofortige Test ist wichtig, um zu prüfen, ob nicht etwa

Abb. 1. Mittelwerte von 15 Kaninchen. S = Schnitt in der Mitte des Pons. Mo = 1,5 mg/kg Morphin auf Filtrierpapier in die Schnittwunde. Auf der Ordinate ist aufgetragen: die Dauer der Inspiration (Δ), der Expiration (o), der Verschlußinspiration VI ($\blacktriangle$), und der Verschlußexpiration VE ($\bullet$). Auf der Abszisse ist der Gang des Versuches in Minuten aufgezeichnet. Um die Tiere möglichst nicht zu



schädigen, wurde die Trachea immer spätestens nach 30 Sekunden wieder geöffnet, auch wenn die betreffende Verschlußexpiration noch nicht zu Ende war. Daher wären die mit > bezeichneten Werte in Wirklichkeit noch höher.

durch das Auswechseln der Filtrierpapierchen schon mechanisch eine zusätzliche Verletzung des Hirnstammes entstanden ist und damit möglicherweise eine Veränderung der Vagusreflexe. Dann wurde wiederum periodisch während 20 Minuten weitergetestet.

Einer zweiten Gruppe von Tieren (Abb. 2) wurde der Hirnstamm anstatt in der Ponsmitte so durchgeschnitten, daß nur etwa das capitale Drittel des Pons abgetrennt wurde. Bei dieser Gruppe von Tieren dürfte nach den Untersuchungen von *Bucher* (1942) nicht mehr das expirationshemmende Vagussubstrat unmittelbar unter der Schnittfläche liegen, sondern das inspirationshemmende. Im übrigen wurde mit dieser zweiten Gruppe genau gleich verfahren wie mit der ersten, d. h. es wurde Morphin lokal aufgebracht usw. Mit diesen beiden Gruppen sollte man die Fragen entscheiden können, ob erstens der Angriffspunkt für die Wirkung des Morphins auf die expiratorischen Vagusreflexe im expirationshemmenden Substrat des Pons gelegen ist, und ob zweitens diese Wirkung tatsächlich durch die chemischen Eigenschaften des Morphins verursacht wird oder eventuell durch eine »unspezifische Reizwirkung« des aufgetrockneten und daher in hoher Konzentration vorhandenen Salzes.

Angenommen der Versuchsausfall läßt eine positive Entscheidung der oben genannten Fragen zu, dann wäre evtl. noch ein zweiter Einwand gegen die Beweiskraft der Befunde möglich. Man könnte sagen, daß durch den Schnitt in Ponsmitte (Abb. 1)

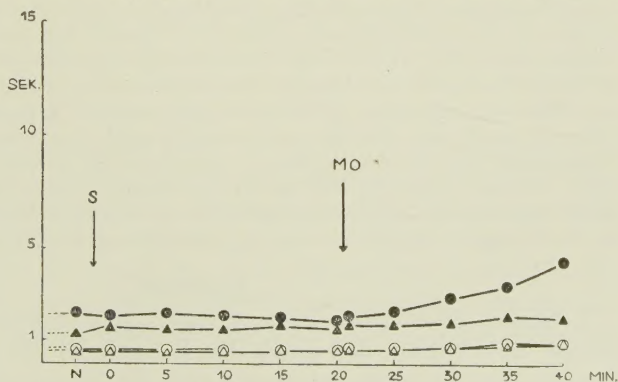


Abb. 2. Mittelwerte von 9 Kaninchen. S = Schnitt im capitalen Drittel des Pons. Mo = 1,5 mg/kg Morphin auf Filtrierpapier in die Schnittwunde. Betr. Bezeichnungen vide

Abb. 1.

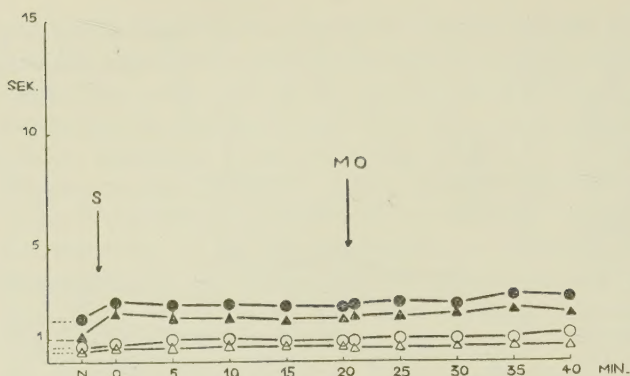


Abb. 3. Mittelwerte von 12 Kaninchen. S = Schnitt in der Mitte des Pons. Mo = 1,5 mg/kg Morphin auf Filtrierpapier in eine genügend capital von der Ponsmitte angelegte zweite Hirnschnittwunde. Betr. Bezeichnungen vide

Abb. 1.

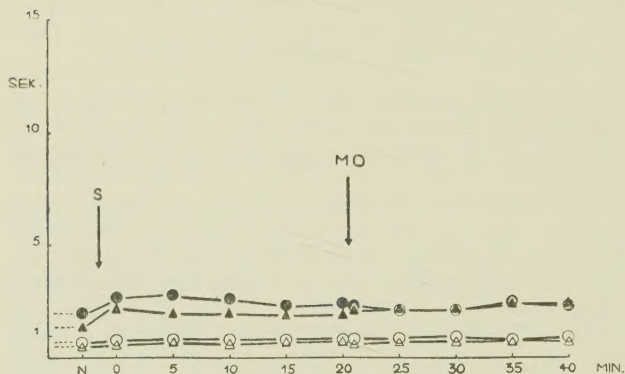


Abb. 4. Mittelwerte von 11 Kaninchen. S = Schnitt in der Mitte des Pons. Mo = 1,5 mg/kg Morphin als Lösung intraperitonäal. Betr. Bezeichnungen vide

Abb. 1.

die Empfindlichkeit irgendeines weiter caudal gelegenen Receptors für Morphin erhöht worden wäre. Die Morphinwirkung in Abb. 1 kommt daher nicht lokal durch Diffusion des Morphins vom Filtrierpapier zum Receptor zustande, sondern auf dem Wege über das – lokal zwar resorbierte – aber erst mit dem allgemeinen Kreislauf an einen anderswo gelegenen Receptor gelangte Morphin. Um auch diesem, theoretisch immerhin möglichen Einwand zu begegnen, wurden in einer dritten Gruppe (Abb. 3 und 4) noch einige andere Versuche durchgeführt. Den Tieren wurde der Hirnstamm in der Ponsmitte durchgeschnitten. Das Morphin wurde aber nicht lokal aufgebracht, sondern in eine genügend capitalwärts von diesem Schnitt angelegte zweite Hirnschnittwunde (Abb. 3). Die allgemeinen Resorptionsverhältnisse für Morphin dürften demnach für die Gruppen 1 und 3 etwa identisch sein. Infolgedessen müßte, wenn der eben diskutierte Einwand zu Recht besteht, auch der Versuchsausfall in den beiden Gruppen gleich sein. Der Gruppe 4 endlich wurde das Morphin anstatt auf einem Filtrierpapierchen direkt als Lösung intraperitonäal in entsprechender Menge injiziert. Man darf vermuten, daß hierbei das Morphin noch schneller und vollständiger in den allgemeinen Kreislauf gelangt als bei den übrigen Gruppen. Demzufolge müßte in der Gruppe 4 die Morphinwirkung noch stärker sein als in der Gruppe 1.

Ergebnisse

1. Schnitt durch Mitte Pons, Morphinapplikation lokal auf die Schnittfläche: Abb. 1 zeigt, daß durch den Ponsschnitt vor allem VE und etwas weniger auch VI verlängert werden (vgl. die Abszissenpunkte «N» mit «O»).

Man darf deshalb nicht nur der anatomischen Lage nach, sondern auch nach dem funktionellen Verhalten vermuten, daß der Schnitt die für unsere Versuche gewünschte Lage hat. Nach dem Schnitt bleiben während der ersten 20 Minuten des Versuches alle registrierten Vorgänge angenähert konstant, was als Maß für die Konstanz der Versuchsanordnung gelten darf. Auch die Manipulationen zur Einführung des morphinisierten Papierchens (vgl. Werte «20» mit «21») haben offenbar die Versuchsbedingungen nicht geändert. Schon 5 Minuten später aber zeigt sich bereits eine starke Änderung der Verschlußexpirationen. Diese wird dann im Verlaufe des Versuches noch ausgesprochener. Die Verschlußinspirationen scheinen durch Morphin kaum verändert zu werden. Die Atmungsfrequenz hingegen hat deutlich abgenommen, was aus der Zunahme der Inspirations- und Expirationsdauer zu ersehen ist.

2. Schnitt trennt das capitale Ponsdrittel ab, Morphinapplikation lokal auf die Schnittfläche: Abb. 2 zeigt, wie erwartungsgemäß VE durch einen solchen Schnitt kaum verändert wird, während VI bereits angedeutet verlängert ist. Auf die Morphinapplikation hin nimmt nicht etwa VI zu, sondern vielmehr VE. Allerdings geschieht dies nur sehr langsam, anfangs kaum merklich. Die Verschlußexpirationen erreichen zudem bei weitem nicht die hohen Werte der Gruppe 1. Die Atmungsfrequenz nimmt etwas ab, jedoch ebenfalls weniger als in Gruppe 1.

3. Schnitt durch etwa Mitte Pons: Hier wird nun aber im Gegensatz zur Gruppe 1 das Morphin nicht in diese Schnittwunde gegeben, sondern entweder in eine zweite, eigens zu diesem Zwecke genügend capital von der Ponsmitte angelegte Hirnschnittwunde (Abb. 3), oder aber es wird intraperitonäal injiziert (Abb. 4). In beiden Fällen erwiesen sich die betreffenden Morphingaben als wirkungslos.

Besprechung der Ergebnisse

Beim Vergleich der Werte der Abb. 1 mit denen der Abb. 2 erkennt man leicht, daß das Morphin auf das expirationshemmende Vagussubstrat des Pons eingewirkt hat. In der Gruppe 1 nämlich muß die Schnittfläche, nach den Untersuchungen von *Bucher* (1942), näher an diesem Substrat liegen. Dementsprechend muß auch das Morphin schnell und in relativ hoher Konzentration an den Großteil des Substrates gelangen. Tatsächlich werden auch die expiratorischen Vagusreflexe (vgl. VE) schon wenige Minuten nach der Morphinapplikation sehr stark. Es kommt zur eigentlichen «Enthemmung» derselben. In Gruppe 2 dürfte der Schnitt nur die obersten «Ausläufer» des expirationshemmenden Substrates treffen. Dementsprechend muß man erwarten, daß es nur allmählich und natürlich in entsprechend geringeren Konzentrationen durch das in den Hirnstamm hineindiffundierende Morphin erreicht wird. Entsprechend dieser Vorstellung werden auch die expiratorischen Vagusreflexe nur allmählich und nur geringgradig verstärkt.

Die beschriebene Morphinwirkung scheint *elektiv* das exspirationshemmende Vagussubstrat zu betreffen. Eine unspezifische (z. B. osmotische) Reizwirkung hätte man nur dann erwägen müssen, wenn es in der Gruppe 2 zu einer entsprechenden Verstärkung der Verschlusinspirationen gekommen wäre.

Gegen den eben diskutierten Wirkungsmechanismus des Morphins wäre nach unseren bisherigen Kenntnissen von der Atmungsregulation nur ein Einwand möglich: Es wäre denkbar, daß durch den Schnitt in Ponsmitte zwar das exspirationshemmende Vagussubstrat getroffen wird, daß außerdem aber gleichzeitig auch andersartige Hemmsubstrate entfernt worden sein könnten. Infolge eines solchen Wegfalls könnten dann auch die Morphinrezeptoren in ihrer Empfindlichkeit gegenüber Morphin verändert sein; sie könnten Morphin-empfindlicher geworden sein. Die Rezeptoren hätte man sich zu diesem Zweck irgendwo weiter caudal gelegen zu denken an Mechanismen, an denen die Vagusafferenzen nochmals geschaltet werden. Unter diesen ganz speziellen Bedingungen wäre es denkbar, daß das Morphin in Gruppe 1 nicht direkt lokal wirkte, sondern nach erfolgter Resorption auf dem Wege über den allgemeinen Kreislauf an den eben genannten hypothetischen Rezeptoren. Bei Gruppe 2 wäre dann – trotz gleichen Resorptionsbedingungen – der Morphineffekt schwächer, weil durch diesen Schnitt vom hypothetischen Hemmsubstrat nur wenig abgetrennt worden wäre. Der Versuchsausfall der Gruppen 3 und 4 aber widerlegt alle diese Überlegungen. Damit ist bewiesen, daß Morphin die expiratorischen Vagusreflexe dadurch verstärkt, daß es die im Pons gelegenen exspirationshemmenden vagalen Mechanismen blockiert.

Zusammenfassung

Die typische, d. h. zuerst nachweisbare Wirkung des Morphins auf die Atmung besteht in der Verstärkung der expiratorischen Vagusreflexe. Sie soll nach *Bucher* dadurch zustandekommen, daß das Morphin auf die im Pons gelegenen exspirationshemmenden vagalen Mechanismen einwirkt.

In der vorliegenden Arbeit ist versucht worden, diese Ansicht direkt experimentell zu beweisen. Zu diesem Zwecke wurde durch ein spezielles methodisches Vorgehen Morphin unmittelbar auf das erwähnte pontine Substrat gebracht. Dadurch wurden die expiratorischen Vagusreflexe elektiv verstärkt.

Damit erscheint der oben diskutierte Wirkungsmechanismus bewiesen.

Bezold, E.: Würzb. med. Z. S. ber. IV, 7, 6 (1866). – *Bucher, K.*: Pflügers Arch. 245, 537 (1942); Helv. Physiol. Acta 2, 5 (1944); Helv. Physiol. Acta 5, 147 (1947). – *Cushny, A. R.*: J. Pharmacol. 4, 363 (1912/13). – *Filehne, W.*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 10, 442 (1879); 11, 45 (1879). – *Head, H.*: J. Physiol. 10, 279 (1889). – *Hoshi, T.*: Tohoku J. exp. Med. 19, 566 (1932). – *Meier, R.*: Helv. Med. Acta 7, Suppl. (1940/41). – *Meier, R. und Bucher, K.*: Helv. Physiol. Acta 2, 35 (1944). – *Schoen, R.*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 128, 148 (1928). – *Tiemann, F.*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 135, 213 (1928).

